

## 宮野 恭平 内容の要旨

氏 名	宮野 恭平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1322 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当

## 学位申請論文タイトル及び掲載誌

Inhibitory effect of a histamine 4 receptor antagonist on CCL17 and CCL22 production by monocyte-derived Langerhans cells in patients with atopic dermatitis

H4 受容体拮抗薬はアトピー性皮膚炎より樹立した皮膚ランゲルハンス細胞の CCL17、CCL22 産生を抑制する

Journal of Dermatology 2015 年 12 月 7 日 掲載受理

学位審査委員（主査）教授 三村 俊英

（副査）教授 福田 知雄、教授 新井 栄一、准教授 松井 政則

## 論文内容の要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) は幼小児期に発症し慢性に経過するアレルギー性皮膚疾患である。本疾患は長期にわたり寛解増悪を繰り返す。本疾患の病態には Th2 細胞や好酸球などの浸潤を認め、血中 IL-4, IL-5, IL-14 などが増加する。また重症度評価として血清 TARC 値がある。皮膚での CCL17 (TARC), CCL22(MDC)産生細胞は表皮角化細胞、樹状細胞があるがその調節は明らかではない。また AD ではしばしば細菌感染症を生じる。近年細菌体成分による自然免疫の経路が明らかになっている。AD では強いかゆみを有し、かゆみ治療には抗ヒスタミン薬 (H1 受容体拮抗薬) が用いられる。近年 H4 受容体の存在が報告されている。

【方法】AD 患者、健常人より末梢血を採取し、単球を採取する。GM-CSF, IL-4, TGF- $\beta$ の存在下で培養し単球より樹状細胞を樹立する。樹状細胞( $2 \times 10^4$  /well)を toll 様受容体(TLR)刺激下に 48 時間培養し樹状細胞の TARC、MDC 産生を明らかにする。また H4 受容体拮抗薬(H4RA)による産生調節を明らかにする。さらに免疫ブロット法により p38 キナーゼ活性を検討する。

## 【結果】

1. AD 患者の樹状細胞は無刺激下で TARC、MDC を産生し、健常人に比べて有意に亢進した。
2. AD 患者の樹状細胞の TARC、MDC 産生は TLR 刺激で有意に亢進した。両者ともに peptidoglycan (PGN) (TLR2)刺激によって上昇した。
3. H4RA は AD 患者の樹状細胞による TARC、MDC 産生を抑制した。また PGN 刺激下における産生は、H4RA 投与で抑制された。
4. PGN は AD の樹状細胞の p38 MAPK リン酸化を誘導した。p38 リン酸化は H4RA 投与

によって抑制された。

【考察】本研究によって AD の病態に関与する TARC、MDC 産生が AD 患者の樹状細胞によって産生されることが明らかになった。次に樹状細胞の TARC、MDC 産生が菌体成分によって亢進することが明らかになった。角層のバリア機能の低下している AD 患者の皮膚で菌体成分によって Th2 型の皮膚炎が増悪されることが示唆された。治療薬として H4RA が Th2 反応を抑制できることが示され、将来的な治療薬として有用であることが示唆された。